UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 20

# HYPOPHYSE
ET
# PIGMENTATION INTRA-OCULAIRE

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 décembre 1946*

PAR

**Robert-Jean-Augustin BONNAL**

Ancien externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine coloniale

**Né à BORDEAUX (Gironde), le 22 mars 1915**

**Examinateurs de la Thèse**

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*
SIGALAS, professeur .....
DELMAS-MARSALET, professeur.. *Juges.*
BESSIÈRES, agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS
6, Place Saint-Christoly

1946

**BONNAL (Robert-Jean-Augustin)**

Hypophyse et pigmentation intra-oculaire. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 51 p., pl.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 20.)*

**BONNAL (Robert-Jean-Augustin)**

Hypophyse et pigmentation intra-oculaire. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 51 p., pl.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 20.)*

**BONNAL (Robert-Jean-Augustin)**

Hypophyse et pigmentation intra-oculaire. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 51 p., pl.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 20.)*

**BONNAL (Robert-Jean-Augustin)**

Hypophyse et pigmentation intra-oculaire. — Bordeaux, Delmas, 1946. In-8°, 51 p., pl.

*(Thèse Médec. Bordeaux. 1946-1947. N° 20.)*

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1946-1947. — N° 20

# HYPOPHYSE

ET

# PIGMENTATION INTRA-OCULAIRE

## THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

*présentée et soutenue publiquement le vendredi 6 décembre 1946*

PAR

**Robert-Jean-Augustin BONNAL**

Ancien externe des Hôpitaux

Diplômé de Médecine coloniale

**Né à BORDEAUX (Gironde), le 22 mars 1915**

**Examinateurs de la Thèse**

MM. BEAUVIEUX, professeur ..... *Président.*

SIGALAS, professeur .....

DELMAS-MARSALET, professeur.. *Juges.*

BESSIÈRES, agrégé .....

BORDEAUX

IMPRIMERIE-LIBRAIRIE DELMAS

6, Place Saint-Christoly

1946

# FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

**DOYEN** : M. DUPÉRIÉ.

**ASSESSEUR** : M. LABAT.

**PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. DENIGÈS, DUPOUY, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ROCHER, ANDÉRODIAS, LANDE, DUVERGEY, CARLE, LEURET, PÉRY.

**PROFESSEURS :**

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| que médicale | DUPÉRIÉ. | Zoologie et parasitologie | R. SIGALAS |
| id. | CREYX. | Médecine expérimentale | AUBERTIN. |
| que chirurg. et gynécol. | CHARRIER. | Clinique ophtalmologique | BEAUVIEUX. |
| que chirurgicale | PAPIN. | Clinique chirurg. inf. et orthop. | LOUBAT. |
| que d'accouchements | RIVIÈRE. | Clin. des maladies infectieuses | DAMADE. |
| om.e pathol. et microsc. clin. | DE GRAILLY. | Chimie biologique et médicale | MACHEBOEUF. |
| omie | VILLEMIN. | Physique méd. et pharmaceutique. | N. |
| omie générale et histologie. | G. DUBREUIL. | Méd. col. et clin. mal. exotiques. | BONNIN. |
| ène | PIÉCHAUD. | Clin. malad. cutanées et syphilit. | JOULIA. |
| ecine légale et déontologie | DERVILLÉE. | Clin. des mal. des voies urinaires. | DARGET. |
| troradiol. et clin. d'él. médic. | RÉCHOU. | Clin. mal. nerveuses et mentales. | DELMAS-MARSALET. |
| ie | CHELLE. | Clin. d'oto-rhino-laryngologie | PORTMANN. |
| nique et matière médicale | GOLSE. | Toxicologie et hygiène appliquée. | LABAT. |
| macie | VITTE | Hydrologie thérap. et climatol. | N... |
| iologie | FABRE. | Clinique odonto-stomatologique. | DUBECQ. |
| . méd. des mal. des enfants. | FONTAN. | | |

PERRENS (Maladies mentales). FAUGÈRE (Obstétrique).

**AGRÉGÉS EN EXERCICE :**

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| omie | DUFOUR. | Chirurgie générale | LAUMONIER. |
| iologie | N. | Obstétrique | N. |
| ecine générale | N. | id. | MAHON. |
| id. | N. | Ophtalmologie | BESSIÈRES. |
| ie. | N. | Oto-rhino-laryngologie | DESPONS. |
| id. | BROUSTET. | Dermatologie et syphiligraphie | LE COULANT. |
| id | SARIC. | Physique médicale | REBOUL. |
| id | DUBARRY. | Chimie gén. pharm. et toxicol. | CASTAGNOU. |
| id. | TRAISSAC. | Histoire natur. pharmaceutique | GIRARD. |
| urgie générale | N. | Pharmacie | MESNARD. |
| id. | MASSÉ. | id. | N. |
| id. | N. | Histoire natur. méd. et parasitol. | N. |
| id. | MAGENDIE. | Histologie | BROUSSY. |
| id. | POUYANNE. | Chimie médicale | TAYEAU. |

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

**COURS COMPLÉMENTAIRES :**

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| ecine opératoire | MASSÉ. | Cryptogamie | GIRARD. |
| uchements | FAUGÈRE. | Pharmacie galénique | MESNARD. |
| iculture | PÉRY. | Bactériologie | MOUREAU. |
| slation pharmaceutique | POPLAWSKI. | Physiologie | Mlle ROUGIER |
| almologie | BESSIÈRES. | Chimie biologique | TAYEAU |
| omie | RIGAUD. | Parasitologie et biologie appliqu. | PAUTRIZEL. |
| nie minérale | CASTAGNOU. | Pathologie chirurgicale | N... |
| nique | GIRARD. | Electroradiologie | CAILLON. |

*Le Secrétaire de la Faculté* : ROUGERIE.

---

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE ET DE MA MERE

---

A LA MEMOIRE DU PROFESSEUR TEULIÈRES

---

A MON FRERE — A MA BELLE-SŒUR

Bien faible témoignage de ma profonde reconnaissance et de mon affection.

---

A MA FIANCÉE

---

A Monsieur le Docteur Joseph RABÈRE

*Chirurgien des Hôpitaux.*

---

A TOUS LES MIENS — A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Docteur Max MONOD

*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre.*

En témoignage de ma profonde reconnaissance.

---

A Monsieur le Docteur André CLAVEL

Avec toute mon amitié.

---

A Monsieur le Docteur Joseph VIAUD

*Ophtalmologiste des Hôpitaux.*

En témoignage de ma profonde gratitude.

A MES MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

---

A Monsieur le Professeur agrégé Edouard BESSIÈRE

*Ophtalmologiste des Hôpitaux.*

---

A Monsieur le Professeur Paul DELMAS-MARSALET

*Professeur de Clinique des maladies nerveuses et mentales.*
*Médecin des Hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre,*
*Officier de l'Instruction publique.*

---

A Monsieur le Professeur Raymond SIGALAS

*Professeur de Zoologie et de Parasitologie,*
*Directeur du Laboratoire maritime de l'Ecole des Hautes Etudes de Paris,*
*Directeur honoraire de la Station biologique d'Arcachon,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Croix de guerre,*
*Officier de l'Instruction publique.*

## A MON PRESIDENT DE THESE

### Monsieur le Professeur J. BEAUVIEUX

*Professeur de Clinique ophtalmologique à la Faculté de médecine,*
*Ophtalmologiste des Hôpitaux,*
*Chevalier de la Légion d'honneur,*
*Officier de l'Instruction publique.*

Mon cher Maître,

Veuillez accepter la dédicace de cette thèse en hommage de respectueuse reconnaissance pour la bienveillance que vous m'avez toujours portée et pour le grand honneur que vous m'avez fait en acceptant de la présider.

# HYPOPHYSE

ET

# PIGMENTATION INTRA-OCULAIRE

## AVANT-PROPOS

Au début de ce travail, j'exprime à M. le Professeur Beauvieux toute ma reconnaissance. Après m'avoir accueilli dans son Service, il a proposé à mes recherches le sujet si intéressant des rapports de l'hypophyse et de la pigmentation rétinienne. L'appareillage, le cheptel expérimental tout particuliers, sans compter les difficultés de tous ordres dues à l'état de guerre, m'ont parfois compliqué la tâche; je crois toutefois être arrivé au but assigné. Mais, pour cela, j'ai dû sacrifier un grand nombre de grenouilles, pratiquer des centaines de coupes; j'ai réuni une bibliographie qui comporte plus de six cents références, que, pour des raisons techniques, je ne fais pas figurer intégralement dans mon travail. Seules sont indiquées les références les plus importantes ou celles qui comportent une nombreuse bibliographie.

Mes remerciements iront aussi à M. le Docteur Servantie. Avec une amabilité qui ne s'est jamais démentie, il ne m'a pas ménagé les encouragements et les conseils. Sa documentation m'a été d'un précieux secours.

Je suis reconnaissant à M. Cambar de son accueil toujours obligeant. Je lui suis redevable de la technique opératoire

de l'hypophysectomie, qu'il a mise au point chez la grenouille.

M. le Docteur André Choay a bien voulu s'intéresser à mon travail. Outre une abondante documentation, je lui dois d'avoir pu continuer mes recherches, grâce à des envois d'hormones hypophysaires. Je lui exprime ici mes bien vifs remerciements et je l'assure de toute ma gratitude.

## CHAPITRE PREMIER

## INTRODUCTION

L'étude physiologique des rapports de l'hypophyse et de la pigmentation intra-oculaire a suscité de nombreux travaux dans le monde entier. Partout les Batraciens Anoures, et en particulier les grenouilles, ont été choisis, en premier lieu, comme animaux d'expériences. Ce fait, quasi universel, tient à la répartition étendue de nombreuses espèces de Ranae, que l'on trouve à peu près dans toutes les parties du monde. Ce sont des animaux résistants dont la manipulation est aisée, sur lesquels on peut intervenir avec facilité et dont les changements de couleur, au niveau de la peau, se distinguent nettement. Enfin, au point de vue pigmentation intra-oculaire et plus spécialement au point de vue de la migration des franges de l'épithélium pigmentaire sous l'influence de causes lumineuses ou photochimiques, la grenouille présente, au niveau de sa rétine, une grande amplitude de mouvements.

L'action de l'hypophyse, d'une part; d'autre part, les réactions du pigment rétinien faisant l'objet de notre travail, nous dresserons, tout d'abord, un bref rappel anatomique de l'hypophyse et un rappel anatomo-histologique de l'œil chez la grenouille.

Pour nos descriptions, nous nous inspirerons respectivement des travaux de Stutinsky et de Rochon-Duvigneaud sur la grenouille verte des marais, *Rana Esculenta.*

## Généralités.

L'étude anatomique de l'hypophyse de la grenouille a été faite, et très bien faite, par de nombreux auteurs; pourtant, il règne une certaine confusion dès qu'on lit des travaux sur cette question.

En effet, si, chez les Vertébrés supérieurs, on parle indifféremment de lobe glandulaire ou antérieur, de lobe nerveux ou postérieur, ces termes sont impropres et imprécis, pour les diverses parties de l'hypophyse des Batraciens Anoures, où la topographie est inversée. Pour Braem, Haller, Gaupp, Sterzi, Stendell, Gentes, les appellations : lobe nerveux et lobe antérieur, d'une part; lobe glandulaire et lobe postérieur, d'autre part, sont synonymes, et il en résulte une confusion regrettable. Aussi, Stutinsky propose-t-il, après d'autres, de désigner les différentes parties de l'hypophyse des Batraciens de la façon suivante :

1° *Lobe principal ou distal* (*Tilney*),
pour « pars anterior », lobe antérieur, lobe chromophile (Sterzi);

2° *Lobe intermédiaire ou « pars intermedia »*,
pour lobe chromophobe (Sterzi), lobe juxta-nerveux (Gentes);

3° *Lobe nerveux ou « pars nervosa »*,
pour lobe postérieur, lobe infundibulaire;

4° *Lobes latéraux ou « pars tuberalis »*.

Ce sont ces dénominations que nous utiliserons.

## CHAPITRE II

### I. — Anatomie macroscopique de l'hypophyse de la grenouille.

L'hypophyse de la grenouille comporte quatre parties distinctes, dont deux seulement sont visibles à l'œil nu ou à un faible grossissement : le lobe principal et la *pars intermedia*.

Si l'on enlève l'os parabasal ou os basisphénoïde, on distingue, sur la base du cerveau, et d'avant en arrière : le chiasma optique, avec son croisement complet, et le plancher infundibulaire. Celui-ci présente une légère dépression médiane et il se termine, en arrière, par un épaississement qui soutient le lobe nerveux, presque totalement caché. Le lobe principal entre en contact avec ce renflement infundibulaire; légèrement ovoïde, à grand axe transversal, il est flanqué, de chaque côté, à sa partie antéro-latérale, par les cornes du lobe intermédiaire.

1° *Lobe principal.* — Petite masse rosée, ovoïde, aplatie, à grand axe transversal, le lobe principal peut atteindre 1 à 2 millimètres de largeur et 0,5 à 1 millimètre de diamètre dans le sens antéro-postérieur.

Ce bord postérieur convexe est libre. Le bord antérieur, irrégulier, est en contact intime avec le lobe intermédiaire, dans lequel le lobe principal s'enfonce en coin, au niveau de son tiers moyen. En arrière et latéralement, le lobe distal est entouré du sac vasculaire, formation dérivée des plexus choroïdes.

2° *Lobe intermédiaire.* — Le lobe intermédiaire est en partie recouvert, dans sa portion moyenne, par le bord antérieur du lobe principal. Seules sont visibles les cornes latérales, qui émergent de chaque côté au niveau de l'union du

bord antérieur et du bord postérieur du lobe distal. Ces deux cornes sont cylindriques, plus ou moins allongées, plus ou moins volumineuses, et elles s'enfoncent parfois assez loin, latéralement, sous le rebord osseux des branches latérales du basisphénoïde.

3° *Lobe nerveux.* — « Le lobe nerveux est caché sous le lobe intermédiaire et sous l'épaississement du plancher infundibulaire. » (Stutinsky.)

4° *Infundibulum.* — « Entre l'infundibulum et la *pars intermedia* paraît exister un vide, et ces deux parties semblent sans liaison anatomique. En réalité, en y regardant de près, on aperçoit dans la profondeur une petite masse triangulaire qui correspond au renflement de la paroi postérieure de l'infundibulum. Cette masse supporte le lobe nerveux, situé plus profondément, et sa paroi postérieure entre en contact avec le lobe intermédiaire. » (Stutinsky.)

Entre le chiasma optique et les lobes intermédiaire et principal se trouve l'infundibulum. « Presque rectangulaire, mais se rétrécissant vers l'arrière, long de 2 millimètres environ, large de 1 millimètre, il présente un sillon médian, net surtout dans le tiers postérieur, qui le partage en deux parties égales. De chaque côté de ce sillon, dans la partie extérieure du tiers postérieur, se trouvent, invisibles à l'œil nu, les lobes latéraux de l'hypophyse » (Stutinsky), dont la position est très importante à préciser. Très petits, enfouis dans l'infundibulum, isolés des autres portions glandulaires, ils constituent une des difficultés de l'hypophysectomie totale chez la grenouille. On risque, de même, de les léser, par une intervention sur l'infundibulum, pratiquée trop près de l'hypophyse.

*Conclusions.* — De ce bref rappel anatomique, nous conclurons :

1° Que l'hypophysectomie « totale » chez la grenouille n'intéresse jamais les lobes latéraux sans lésion de l'infun-

dibulum. Cette remarque de Stutinsky avait eu un précédent, en 1908, avec Staderini, mais ses critiques n'ont pas retenu l'attention des expérimentateurs;

2° Que l'hypophysectomie partielle ne peut être envisagée que pour le lobe principal, et, sous certaines réserves, pour le lobe intermédiaire.

En effet, la *pars intermedia* est séparée du lobe nerveux par une lame conjonctive nette et irrégulièrement discontinue, permettant des rapports morphologiques et fonctionnels étroits entre ces deux lobes. Cette disposition rend possible le passage de la colloïde du lobe intermédiaire dans le lobe nerveux et, inversement, la terminaison de fibres nerveuses au contact de la *pars intermedia* (Gentes, Stutinsky).

## II. — Anatomie microscopique de la rétine de la grenouille.

La rétine de grenouille présente, avec la rétine humaine, de grandes analogies, qui nous dispenseront d'une longue description. Sur une coupe passant par la pupille, il est facile de reconnaître les différentes couches cellulaires (Rochon-Duvigneaud) :

1° *La sclérotique :* La sclérotique fibreuse est doublée d'une lame cartilagineuse, s'étendant du canal du nerf optique jusqu'à 2 millimètres de l'angle irien. Seule, une étroite zone antérieure est simplement fibreuse.

2° *La choroïde :* Elle comprend essentiellement la chorio-capillaire et une très mince lame vitrée sur laquelle s'alignent les cellules de l'épithélium pigmentaire. Entre la chorio-capillaire et la sclérotique, les coupes montrent deux assises continues de cellules pigmentaires réunies çà et là par des travées perpendiculaires ou obliques, et entre lesquelles s'étend la lame vasculaire (Gaupp), constituée par une série continue de cavités limitées par une très fine membrane. Ces cavités sont toutes vides et simulent des espaces

séreux, tantôt pleines de sang, et se révèlent alors comme appartenant, selon toute vraisemblance, au système veineux; tantôt elles peuvent se montrer sous divers états d'infiltration séreuse, comprimer les vaisseaux et modifier ainsi l'aspect des tissus. La choroïde est très pigmentée.

3° *L'épithélium pigmentaire :* Très marqué, l'épithélium pigmentaire est formé de cellules hexagonales dont les corps sont alignés sur la fine membrane vitrée choroïdienne qui les sépare de la chorio-capillaire. Elles sont beaucoup moins nombreuses que les bâtonnets dont leurs prolongements coiffent l'extrémité libre. D'après Gaupp, et nous avons pu le vérifier nous-même, elles vont en diminuant de largeur du centre à la périphérie. Les corps cellulaires renferment le noyau, des gouttelettes lipoïdiques teintées en jaune par un pigment caroténoïde et les grains « myéloïdes » d'Ewald et Kühne, ou grains « aleuronoïdes » d'Angelucci. L'accord ne paraît pas être fait sur la nature et sur la signification de ces inclusions diverses.

Les franges des cellules pigmentaires sont animées, du moins apparemment, de mouvements de migration que nous étudierons au paragraphe de l'histophysiologie et au chapitre de l'historique.

4° *La couche des bâtonnets et des cônes :* D'après Schwalbe, les Batraciens Anoures ont deux sortes de bâtonnets : les plus nombreux ont un long segment externe et montrent la couleur rouge du pourpre rétinien; chez les autres, le segment externe est court, l'interne long et filiforme, formant des bâtonnets en massue ou bâtonnets verts de Boll et Kühne.

Certains cônes présentent une boule graisseuse sous le segment externe, tandis que les autres, moins nombreux et plus courts, en sont dépourvus. D'après Gaupp, il y a en outre des cônes doubles.

Cônes et bâtonnets forment une palissade avec les franges des cellules épithéliales.

5° *La couche des noyaux des cellules visuelles.*

6° *La couche plexiforme externe* ou plexus basal de Ranvier.

7° *La couche des cellules uni et bi-polaires :* Cette couche contient, en outre, les noyaux allongés des cellules de Müller.

8° *La couche plexiforme interne* ou plexus cérébral de Ranvier.

9° *La couche des cellules ganglionnaires.*

La rétine n'est pas vasculaire, mais il existe un réseau hyaloïdien.

### III. — Histophysiologie classique de la migration du pigment rétinien.

S'agit-il d'une migration des cristaux pigmentaires dans des franges protoplasmiques immobiles, ou bien de mouvements amiboïdes de ces franges elles-mêmes ? D'après Gaupp et les classiques, le pigment envahit les prolongements ou s'en retire, selon les cas; Stutinsky, au contraire, admet la possibilité de mouvements amoeboïdes de ces éléments. Pour notre part, nous ne trancherons pas le débat, et nous rendrons compte seulement du phénomène visible de la migration, dans le sens de l'expansion ou de la rétraction.

Classiquement, le pigment rétinien descend d'autant plus bas, entre les bâtonnets et les cônes, que la lumière est plus intense. Inversement, l'obscurité rétracte les franges pigmentaires jusqu'à l'extrémité des bâtonnets, si l'expérience est suffisamment prolongée.

D'autres facteurs que l'intensité lumineuse interviennent dans cette migration. En particulier, de nombreuses recherches ont été entreprises concernant le rôle de l'hypophyse, mais nous en reparlerons, au cours de l'historique et nous en discuterons les résultats.

La migration du pigment serait aussi sous l'influence du tonus sympathique (Engelmann), de la circulation, de l'activité respiratoire (Fick).

Nous ne nous occuperons que des facteurs hormonaux hypophysaires en rapport avec la lumière et avec l'obscurité.

Enfin, nous rappellerons que si ces phénomènes d'expansion et de rétraction du pigment rétinien, décrits pour la première fois par Czerny, en 1867, puis étudiés par Boll et par Kühne, sont très marqués chez la grenouille, ils sont inexistants chez l'homme (Kruckmann, Oguchi).

## CHAPITRE III

## HISTORIQUE

### Introduction.

Depuis une trentaine d'années se dessine un renouveau d'intérêt pour le phénomène de la migration du pigment rétinien, phénomène qui n'a pas encore été expliqué d'une façon satisfaisante depuis sa découverte par Boll (1877) et par Kühne (1877), et sa vérification par Pergens, Dor, Dittler, Angelucci, Engelmann, Gradenigo, Van Ganderenstort, Exner.

Quoiqu'il soit connu depuis longtemps que la lumière, agissant sur des yeux énucléés, c'est-à-dire *in vitro*, provoque la migration du pigment rétinien et des modifications de sa position au niveau des cônes, on a démontré aussi que ces réponses, appelées photomécaniques, sur des yeux intacts, c'est-à-dire *in vivo*, sont à la fois sous la dépendance du système nerveux et du système hormonal.

Les auteurs, qui ont pensé à une régulation hormonale, ont aussi bien concentré leur intérêt sur l'hormone mélanotrope du lobe postérieur de l'hypophyse que sur les sécrétions du cortex surrénalien.

Les résultats de ces recherches, en particulier ceux qui ont trait à l'hormone mélanotrope post-hypophysaire, sont discordants et par conséquent décevants.

## Historique.

Arey, en 1916, qui étudiait ces réponses chez les Poissons téléostéens et chez la grenouille, admettait la possibilité d'un contrôle nerveux chez les Anoures et démontrait son existence chez le poisson-chat (*Ameiurus*). Chez cet animal, la section des nerfs optiques, seuls, arrête les réponses photomécaniques caractéristiques, alors que la section des nerfs oculo-moteurs n'apporte aucune perturbation à ces expériences. Selon lui, les nerfs oculo-moteurs exercent une action inhibitrice, peut-être par l'intermédiaire des nerfs ciliaires.

Ainsi, il y aurait une compensation de l'influence accélératrice du nerf optique par une action inhibitrice des nerfs oculo-moteurs. Arey interprétait ses découvertes comme la preuve physiologique de l'existence de fibres afférentes fonctionnelles dans le nerf optique du poisson-chat, mais il ne pouvait démontrer la présence d'un tel mécanisme chez les autres poissons qu'il employait pour ses expériences.

Plus récemment, Wigger, en 1937, expérimentant sur le poisson rouge (*Carassius*), concluait de ses recherches sur la section du nerf optique que le nerf optique exerçait une influence accélératrice alors que le nerf oculo-moteur servait d'inhibiteur.

Nover, en 1939, d'autre part, annonçait que, chez la grenouille, le nerf optique, le nerf oculo-moteur et le nerf abducteur concouraient tous à accélérer les réponses photo-mécaniques, alors que le nerf trochléaire exerçait seul une action inhibitrice. Pas plus que les autres auteurs, il ne pouvait démontrer l'influence régulatrice du système nerveux sympathique.

Dans une publication récente, en 1944, Detwiler tendait à montrer que le pigment rétinien d'yeux de grenouille, préalablement adaptés à l'obscurité, présenterait plutôt un épanouissement, à l'obscurité, si l'animal était soumis à des excitations extérieures telles que l'énucléation d'un œil ou la fixation de l'animal d'expérience sur une planche à dis-

section. Plus récemment, il obtenait des réponses semblables en injectant 1 $cm^3$ d'une solution de Ringer-grenouille ou de sérum physiologique salé dans le sac lymphatique ventral.

Pour rechercher la nature possible du mécanisme responsable de ces réponses paradoxales à l'obscurité, il entreprenait de nombreuses expériences, quand son attention était attirée par une publication de Sverdlick, remontant à 1942, et où il annonçait que le lobe postérieur de l'hypophyse contrôlait l'épanouissement normal du pigment rétinien, déterminé par la lumière. Ses expériences portaient sur le crapaud (*Bufo Arenarum* Hensel) et lui permettaient d'écrire que, après hypophysectomie, la lumière provoquait la concentration du pigment rétinien, mais à un degré moindre que chez le crapaud maintenu à l'obscurité. L'injection d'extraits de lobe postérieur d'hypophyse à des crapauds hypophysectomisés et placés à la lumière provoquait l'épanouissement complet du pigment rétinien, alors que la concentration absolue se maintenait chez les crapauds hypophysectomisés, placés à l'obscurité, après l'injection. En dépit de ses assertions en faveur d'un contrôle du lobe postérieur, à la lumière, ses figures ne montraient un épanouissement total du pigment rétinien après l'injection d'extraits de post-hypophyse, ni chez les crapauds normaux, ni chez les crapauds hypophysectomisés.

Les résultats des recherches variées concernant le rôle de l'hypophyse normale sur les réponses du pigment rétinien chez les Anoures, aussi bien que les effets de l'injection d'extraits de lobe postérieur, sont résumés dans le tableau ci-contre, emprunté à Detwiler :

## Hypophyse et pigmentation rétinienne chez les grenouilles et chez les crapauds.

| AUTEURS | EFFETS DE L'HYPOPHYSECTOMIE | |
|---|---|---|
| | ANIMAUX A OBSCURITÉ | ANIMAUX A LA LUMIÈRE |
| Jores et Caesar (1935) ..... | Effet nul | Effet nul |
| Okamoto (1937) ..... | Effet nul | Effet nul |
| Okamoto (1938) ..... | Effet nul | Effet nul |
| Nover (1939) ..... | Effet nul | Effet nul |
| Sverdlick (1942) ..... | Contraction totale | Contraction modérée |

| | INJECTION D'EXTRAITS DE LOBE POSTERIEUR | | | |
|---|---|---|---|---|
| | ANIMAUX NORMAUX | | ANIMAUX HYPOPHYSECTOMISÉS | |
| | à l'obscurité | à la lumière | à l'obscurité | à la lumière |
| Matuo (1935) ... | Expansion | Expansion | | |
| Jores et Caesar (1935) ..... | Contraction | Résultat douteux | | |
| Dubois - Poulsen (1937) ..... | Expansion | Expansion | | |
| Drouet et Florentin (1937) . | Contraction | Contraction | | |
| Shima (1938) ... | Effet nul | Effet nul | | |
| Nover (1939) ... | Effet nul | Effet nul | | |
| Sverdlick (1942). | Contraction totale | Expansion totale | Contraction totale | Expansion totale |

| | STIMULATION DE L'HYPOPHYSE | | (1) MÉCANIQUE — (2) FARADIQUE |
|---|---|---|---|
| | à l'obscurité | à la lumière | |
| (1) Jores et Caesar (1935) .... | | Contraction | |
| (2) Okamoto (1938) ..... | Effet nul | Effet nul | |

1° Jores et Caesar croient que l'injection d'extraits de lobe postérieur accélère la réponse du type « obscuration ».

2° Drouet et Florentin utilisent l'intermédine de Bayer et prétendent qu'elle accélère l'adaptation à l'obscurité, et aussi qu'elle tend à inhiber l'adaptation à la lumière pour les animaux placés à la lumière.

3° Nover utilise des extraits neutralisés, provenant d'animaux adaptés à la lumière.

Contrairement aux affirmations de Sverdlick, ces résultats montrent que l'hypophysectomie ne modifie pas les réponses du pigment rétinien, soit à l'obscurité, soit à la lumière.

En dépit de cet accord général, il est surprenant de noter les effets discordants obtenus par l'injection des extraits de lobe postérieur.

Jores et Caesar, en 1935, affirmaient que l'extirpation de l'hypophyse avec une pince mobilisait le pigment rétinien dans le sens d'une adaptation à l'obscurité. Ils établissaient aussi que l'instillation d'hormone post-hypophysaire dans le cul-de-sac conjonctival d'un œil entraînait le pigment dans sa position d'obscuration, alors que l'autre œil conservait une pigmentation rétinienne semblable à celle d'un œil exposé à la lumière. Leurs recherches indiquaient que l'hormone mélanotrope hâte l'adaptation à l'obscurité, et c'est la conclusion tirée de leurs travaux ultérieurs par Drouet et Florentin, en 1937, qui injectaient de l'intermédine Bayer Ces études indiquaient aussi que ce produit provoque une rétraction évidente du pigment à la lumière. Ces résultats infirmaient nettement ceux qui étaient obtenus par Matuo, en 1935, et par Dubois-Poulsen, en 1937.

Plus tard, Shima, en 1938, et Nover, en 1939, ne réussissaient pas à mettre en valeur les effets produits par les injections d'extraits posthypophysaires sur le pigment rétinien d'yeux, soit à l'obscurité, soit à la lumière.

Devant ces résultats discordants, Detwiler reprenait la question, en 1945, et utilisait d'une part les grenouilles, d'autre part les larves d'amblyostomes. Il employait exclusivement *Rana Pipiens* et seulement les grenouilles dont la couleur avait définitivement blanchi après l'hypophysectomie. Il expérimentait, dans les mêmes conditions, sur un lot de grenouilles normales, et il arrivait rapidement à conclure que, ni la présence de l'hypophyse, ni l'intégrité de l'œil avec son système nerveux, n'affectaient, à un degré appréciable, les réponses du pigment rétinien à la lumière ou à l'obscurité. Les travaux sur des larves d'amblyostomes

confirmaient ces résultats. Pour Detwiler, les réactions pigmentaires rétiniennes, à la lumière ou à l'obscurité, sont indépendantes et du système nerveux et de l'hypophyse chez les jeunes larves; mais, plus tard, ce même système nerveux pourrait jouer un rôle dans l'adaptation rétinienne à une excitation lumineuse ou, au contraire, à l'absence de lumière.

Buschke, en 1934, répétait les expériences d'hypophysectomie de Jores et Caesar, mais il était incapable de confirmer leurs résultats.

De leur côté, en 1933, Jores, puis Jores et Hotop, en 1934, enfin Bastile, en 1939, instillaient de l'hormone posthypophysaire dans l'œil humain et constataient que l'adaptation à la lumière s'exécutait plus rapidement chez les sujets traités que chez les témoins, et même que chez un œil normal.

Enfin, l'immersion de l'œil énucléé de grenouille dans une solution de pituitrine provoque, d'après Chen, la migration du pigment rétinien dans le sens de l'obscuration. Mais ce ne sont pas là des conditions physiologiques d'expérimentation.

La grande variété des résultats, différents selon les chercheurs, montre la complexité du problème. Il peut paraître troublant que l'injection de produits hormonaux, dans beaucoup de cas, ait une action réelle, mais il faut se rappeler que l'injection d'une solution de Ringer-grenouille dans le sac lymphatique de grenouilles, adaptées à l'obscurité, produit une expansion du pigment rétinien, et cette migration pigmentaire est, apparemment, le résultat du traitement mécanique et d'une excitation consécutive de la grenouille.

Ne pouvant arrêter notre opinion, d'après les expériences antérieures, nous avons résolu de faire table rase des résultats obtenus par les différents auteurs et de reprendre leurs travaux par nous-même. Nous avons donc eu recours à deux lots de grenouilles : dans le premier, les animaux étaient normaux; dans le second, ils étaient hypophysectomisés.

## CHAPITRE IV

## EXPERIENCES PERSONNELLES

### Matériel animal.

Nous utilisons la grenouille verte des marais : *Rana Esculenta*, car elle présente, pour nous, certains avantages sur les autres espèces : elle est commune dans le Sud-Ouest, où elle colonise toutes les mares, et sa robustesse permet de la conserver avec facilité. Il suffit pour cela de la placer dans un récipient quelconque (aquarium, cristallisoir) avec un peu d'eau, changée tous les jours, pour maintenir une humidité suffisante, mais pas trop, pour que la grenouille, posée sur le fond du récipient, puisse toujours respirer à l'air libre. A cet effet, il est recommandé de ménager de petits îlots, avec des cailloux ou avec tout autre objet, où la grenouille puisse se reposer. Nous préférons des animaux de taille moyenne, ou même de petite taille, dont le poids peut descendre jusqu'à 10 grammes, à cause des facilités procurées à l'intervention : hémorragie nulle, cartilage faible et résistance opératoire supérieure à celle des gros animaux.

Par contre, *Rana Esculenta* présente des inconvénients, légers en réalité : si elle est commune de mars-avril jusqu'à octobre-novembre, selon la température extérieure, il est impossible de se la procurer le reste de l'année, où elle gagne ses quartiers d'hiver, sous la vase.

La résistance des animaux croît à mesure que la saison avance : au printemps, il arrive qu'ils vivent seulement quarante-huit heures en « ranarium », alors que des grenouilles capturées en octobre résistent jusqu'au mois d'avril. Cette

différence de robustesse tient, en premier lieu, à la saison des amours, qui s'accommode mal de la captivité, et, en second lieu, au fait qu'il s'agit d'animaux affaiblis par une longue hibernation.

Enfin, une grenouille captive ne se nourrit pas spontanément, et on peut alors recourir au gavage avec de petits morceaux de viande ou avec des vers; mais, dans la pratique, cette méthode s'avère inutile, et nous avons pu conserver *Rana Esculenta* sans nourriture du mois d'octobre au mois d'avril. Evidemment, elle avait atteint un degré de maigreur important, mais qui ne gêna en rien nos expériences.

En hiver, les grenouilles sont plus noires qu'en été (V. Wittich, Leydig, Werner), où les animaux sont d'autant plus clairs (Leydig, Okada) que la journée est plus chaude.

La sécheresse de la peau provoque la contraction et l'humidité, la dilatation des mélanophores cutanés. Il convient donc de placer les animaux comme nous l'avons indiqué plus haut pour les rendre plus sensibles à des facteurs mélanophoro-dilatateurs.

La lumière aurait aussi une action, mais il se surajoute un effet thermique à un effet hormonal qui fausse l'interprétation des résultats.

Fuchs et Cahane pensent que les mâles réagissent mieux que les femelles, mais, d'accord avec Stutinsky, nous n'avons jamais constaté une telle action du sexe chez nos animaux d'expérience.

### Matériel opératoire.

Il comprend : un bistouri droit d'ophtalmologie avec lame de 20 millimètres; une pince à iris, droite ou courbe; des ciseaux à iridectomie, droits; deux pinces de Schaaff, avec extrémités en forme de gouges, pointues; de petits tampons de coton hydrophile, en forme de grains d'avoine; une aiguille à suture cornéenne de Kalt, avec son aiguillée de soie; un porte-aiguille de Sands; une loupe binoculaire, mon-

tée sur pied, deux pinces courbes, à rainures, fines; du liquide de Ringer; une cloche en verre de 1 litre; 1 cupule; 5 cm³ d'éther; un photophore ou un éclairage latéral; enfin, la table d'opération.

Sur une plaque de liège circulaire de 20 centimètres de diamètre et de 2 centimètres d'épaisseur, est fixée, à un angle de 20° environ, une plaque de liège de 15 centimètres de longueur, de 8 centimètres de largeur et de 2 centimètres d'épaisseur, grossièrement rectangulaire, qui présente, à son extrémité supérieure, venant surplomber exactement la circonférence du socle sous-jacent, un prolongement de 3 centimètres de largeur, creusé d'une gouttière transversale de 0 cm. 5 de profondeur et de 1 cm. 5 de largeur. Cette gouttière est destinée à recevoir les saillies formées par les globes oculaires et les orbites. En avant de cette gouttière, le support est légèrement déprimé en son centre, afin d'épouser exactement la forme de la tête et d'assurer son immobilité absolue pendant l'intervention.

## Technique de l'intervention.

### I. — Anesthésie.

La grenouille est placée sous la cloche de verre avec une cupule remplie de coton imbibé de 5 cm³ d'éther anesthésique. La présence du coton est indispensable, car la grenouille, dans ses soubresauts, renverse parfois le petit récipient. Nous choisissons l'éther, car il est bien supporté par les animaux en expérience, et il produit une expansion peu durable des mélanophores, une demi-heure au maximum. Le temps nécessaire varie, naturellement, avec le poids de l'animal et la température du laboratoire; il est, en moyenne, de cinq minutes pour les grenouilles de 20 à 30 grammes, à la température moyenne du laboratoire (16°-20°). Pratiquement, l'anesthésie est suffisante quand la grenouille, placée sur le dos, ne réagit plus.

### II. — Fixation.

La grenouille est étendue, dans le décubitus dorsal, sur la table d'opération, et la fixation est réalisée par cinq lames de caoutchouc. La première fixe l'animal au niveau des cuisses; deux autres maintiennent les pattes antérieures; une quatrième est appliquée, la bouche de l'animal étant ouverte, contre la mâchoire supérieure et maintient ainsi, fixée solidement au plan de la table, l'extrémité céphalique, terrain opératoire. Le dernier lien élastique sert à maintenir rabattue vers la partie ventrale le maxillaire inférieur et la langue, qui doit être fixée avec soin sous le lien, car elle provoque souvent, au cours de l'intervention, l'encombrement du champ opératoire. On ne doit pas craindre d'ouvrir largement la bouche de l'animal, car, après l'intervention, un léger massage remet la mâchoire en place.

On conçoit l'importance, pour la durée de survie des animaux d'expériences, de cette fixation douce, non traumatisante, bien différente de la fixation par épingles.

### III. — Hypophysectomie.

Nous allons exposer la technique que nous avons décrite par ailleurs (Servantie, Cambar, Moretti et Bonnal).

1° *Incision de la muqueuse pharyngienne.* — Sur la ligne médiane, à égale distance des trompes d'Eustache et de part et d'autre de la ligne imaginaire transversale réunissant ces deux orifices, nous conduisons une incision longitudinale de 5 millimètres environ, après avoir, pour la commodité de ce temps opératoire, soulevé la muqueuse pharyngienne avec la pince à iris et l'avoir transfixée avec le bistouri. Une incision trop longue n'est pas à craindre et, trop courte, nous devrons l'agrandir à la demande. Nous la pratiquons seulement bien médiane, pour éviter carotides et artères palatines, qui causent des hémorragies profuses, gênantes pour

l'opérateur et graves pour l'animal. Ainsi exécutée, l'incision, exsangue, découvre exactement l'os parabasal ou os basisphénoïde, car la muqueuse reste, d'elle-même, béante au-dessus du plan osseux.

2° *Section et ablation de l'os parabasal.* — Armature de la base du crâne, l'os parabasal apparaît, par la plaie, comme une croix grossièrement figurée, recouvrant en son centre l'hypophyse.

De la pointe des ciseaux à iridectomie, en plaçant l'instrument bien parallèlement au plan opératoire, nous sectionnons, de chaque côté, le prolongement latéral, en prenant garde de rester le plus près possible de l'axe longitudinal à cause des gros vaisseaux, légèrement plus latéraux, puis nous sectionnons le prolongement antérieur à la racine de la branche de la croix. Ensuite, de la pointe des ciseaux, nous soulevons le volet osseux, grossièrement carré, et, prudemment, nous le sectionnons assez loin vers le prolongement postérieur, de façon à dépasser franchement l'hypophyse. Nous enlevons alors ce volet osseux avec le cartilage sous-jacent, s'il s'agit de grenouilles moyennes ou petites. Avec des animaux plus gros, le cartilage reste en place et complique ce temps opératoire : alors, à la loupe binoculaire, nous faisons une incision longitudinale avec la pointe des ciseaux fins; maniant, d'une main, la pince de Schaaff et, de l'autre, les ciseaux ou le bistouri, nous abrasons largement le cartilage jusqu'aux limites de la destruction osseuse. Cette abrasion doit être complète pour bien découvrir l'hypophyse au niveau des extrémités latérales du lobe intermédiaire. Une découverte insuffisante est la cause majeure des extirpations imparfaites qui rendent l'animal inutilisable.

Dès lors, apparaît l'hypophyse au fond de la plaie.

3° *Ablation de l'hypophyse sous loupe binoculaire.* — Le lobe principal, qui est ici postéro-inférieur, apparaît le plus superficiel, plus ou moins sphérique, de coloration rosée et strié de capillaires très fins. En le saisissant délicatement

avec une pince de Schaaff et en le tirant en arrière, nous le détachons avec facilité d'un très mince filet blanc, à peine visible à l'œil nu, et qui est tendu transversalement, à proximité des centres du 3e ventricule, inséré latéralement sur la leptoméninge. Il s'agit du lobe intermédiaire. Simultanément, nous saisissons avec les pinces de Schaaff les deux extrémités du lobe intermédiaire et, par des tractions douces, nous le désinsérons et l'extirpons en totalité. La simultanéité de l'ablation aux deux extrémités est nécessaire, car un gros capillaire fonctionnel parcourt d'une leptoméninge à l'autre, dans toute sa longueur, cette formation transversale. Si une des extrémités est arrachée seule, l'hémorragie qui s'ensuit est suffisante pour gêner l'opérateur, ou même pour empêcher une ablation exacte du côté opposé. Une légère hémostase, avec les tampons de coton, secs ou imbibés de liquide de Ringer, suffit à arrêter l'hémorragie après une bonne extirpation.

Une fois l'hypophyse enlevée, on aperçoit au travers de la brèche ostéo-cartilagineuse les centres nerveux sous-jacents.

Le lobe nerveux, qui était caché sous le lobe intermédiaire et sous l'épaississement du plancher infundibulaire, et les lobes latéraux, plus antérieurs, incrustés dans l'infundibulum, de taille extrêmement petite, sans aucun lien avec les autres parties glandulaires, constituent une des difficultés de l'hypophysectomie totale chez la grenouille. Pour notre part, nous ne les avons jamais extraits et nous nous sommes contenté d'une hypophysectomie subtotale intéressant seulement le lobe principal et le lobe intermédiaire.

4° *Suture de la plaie.* — Un ou deux points de suture sont facilement posés sur la muqueuse pharyngienne, avec l'aiguille de Kalt, et serrés avec les deux pinces courbes, à rainures fines.

Cette technique, en ayant soin de commencer l'anesthésie du second animal, pendant la première intervention, permet

de réaliser, avec un peu d'habitude, jusqu'à cinq hypophysectomies à l'heure.

5° *Suites habituelles.* — La grenouille reprend ses mouvements environ un quart d'heure après la fin de l'intervention et, au bout de quelques heures, elle ne diffère des autres animaux que par la teinte claire de la peau.

La survie est toujours très longue et se chiffre par plusieurs semaines, même par plusieurs mois, la mort étant provoquée par la cachexie due au manque de nourriture.

6° *Mortalité et complications opératoires.* — Les complications sont exceptionnelles, si la technique que nous avons décrite est appliquée. Cependant, nous citerons les principales que nous avons observées au début de nos expériences.

La mort pendant l'intervention, très rare, peut être due à une lésion vasculaire ou à une lésion des centres nerveux, l'une et l'autre facilement évitables. En effet, les carotides internes et les artères palatines, qui les prolongent au-delà et en avant des branches transversales de l'os parabasal, suivent un trajet à peu près parallèle à la ligne médiane, dont elles sont distantes au plus de 5 millimètres. Leur blessure entraîne une hémorragie cataclysmique qui tue rapidement l'animal. Aussi, pour éviter de les léser, faut-il se tenir toujours, en particulier dans la section des branches transversales de l'os parabasal, aussi près que possible de la ligne médiane.

La blessure des centres nerveux est exceptionnelle et survient seulement, parfois, au cours des toutes premières interventions. Il sera facile d'éviter cette complication en maintenant toujours les ciseaux parallèles au plan opératoire. En aucun cas, une branche de l'os parabasal ne devra être attaquée avec la pointe des ciseaux dirigée perpendiculairement au plan opératoire, la lésion nerveuse devenant inévitable.

Parfois, il nous est arrivé, au début de nos expériences, de constater, chez les grenouilles opérées, un œdème considé-

rable, généralisé, qui double, et même triple, le volume initial de l'animal. Dans ce cas particulier, la grenouille hypophysectomisée perd toute activité et reste affalée sur le fond du cristallisoir, réagissant lentement aux excitations, les yeux mi-clos. Cette complication, qui s'accompagne rarement d'une survie prolongée, a été étudiée par Jarkowska; elle se produit seulement quand une faute de technique entraîne une lésion dans la région du 3e ventricule, vraisemblablement dans la zone correspondant au noyau supra-optique chez l'homme. Par la suite, nous avons réalisé plusieurs centaines d'hypophysectomies sans provoquer, une seule fois, de l'œdème.

Encore dans les premiers temps, nous avons constaté des cas de torticolis, avec spasme de torsion. On voit alors la grenouille incurvée en arc de cercle, la tête plus ou moins rejetée en arrière. Quand elle saute, elle décrit dans l'espace un mouvement en vrille et elle retombe généralement sur le dos. Expérimentalement, nous avons pu reproduire, à volonté, ces symptômes en sectionnant le nerf vestibulaire, d'un seul côté, à droite, si nous voulions une grenouille incurvée vers la droite, à gauche, dans le cas contraire. Avec un peu d'attention, il est donc facile d'éviter cette complication.

Souvent, nous avons obtenu des grenouilles présentant, pendant quelques jours, du myosis, toujours du côté gauche, sans jamais pouvoir déceler la faute de technique responsable de ce phénomène unilatéral, et nous en sommes réduit à des hypothèses.

Les hémorragies peuvent être facilement évitées en ouvrant la muqueuse pharyngienne sur la ligne médiane et en pratiquant la section des branches latérales de l'os parabasal, le plus près possible de leur racine. Il faut aussi prendre soin de n'extirper que le lobe principal et le lobe intermédiaire, sans toucher au gros vaisseau qui parcourt longitudinalement les centres nerveux, au contact immédiat de l'hypophyse. Sa lésion est toujours mortelle.

7° *La grenouille hypophysectomisée.* — La teinte de l'animal s'éclaircit rapidement après l'intervention, et elle atteint son maximum de décoloration, qu'elle n'abandonne plus, quelles que soient les excitations lumineuses, une demi-heure à une heure et demie après l'hypophysectomie.

La couleur, généralement jaune paille, alors qu'elle était vert olive ou brun foncé avant l'intervention, est due à la concentration des pigments mélanophoriques sous forme de points, coexistant avec les xanthophores et les guanophores. Une grenouille bien opérée doit présenter, à l'examen microscopique de la membrane interdigitale des pattes postérieures, des mélanophores punctiformes, réguliers, sans bavures, aspérités ou ébauches d'expansion. Il faut, en particulier, rechercher les mélanophores incomplètement rétractés, au niveau des bords libres et adhérents de la membrane interdigitale. Un manque de rigueur, sur ce point, exposerait à de graves erreurs, car les contractions incomplètes sont dues à des hypophysectomies défectueuses, comme nous l'avons constaté chaque fois, soit que nous ayons laissé en place un fragment du lobe intermédiaire, soit que de minces parcelles glandulaires soient restées avec le caillot hématique. Ces fragments maintiennent un taux d'hormone suffisant pour gêner la lecture d'un effet dilatateur léger, mais, surtout, les fragments réimplantés agissent au lieu et place du lobe intermédiaire, rétablissent la chaîne réflexe opto-intermédo-mélanophorique et, avec elle, réintroduisent toutes les causes d'erreur dues à la mise en jeu, par des excitations lumineuses, de la fonction mimétique.

En conséquence, il faut écarter toute grenouille dont tous les mélanophores ne seront pas, sans exception, au stade 1 de l'échelle d'Hogben et Slome, c'est-à-dire sous forme de point parfait. Mais, dans l'état actuel de notre technique, nous n'avons plus à éliminer aucun animal.

Les complications infectieuses ne sont pas à redouter et nous utilisons des instruments non stérilisés.

Enfin, nous ne nous arrêterons pas aux autres modifications apportées chez la grenouille, par l'hypophysectomie subtotale, telle que nous la décrivons : sécheresse de la peau, élimination de l'eau, etc., qui n'entrent pas dans le cadre de notre travail.

Nous attirerons, à nouveau, l'attention sur le fait que parler de teinte, chez les grenouilles, n'a aucune signification. On doit toujours rechercher l'état des mélanophores cutanés, d'après l'échelle d'Hogben et Slome, reproduite dans la thèse de Bentéjac. En effet, nous avons trouvé des grenouilles claires, dont les mélanophores étaient aux stades 3, 4 et même 5, alors que d'autres animaux, au stade 1, paraissaient incomplètement décolorés. Il faut se rappeler que les mélanophores ne sont pas les seules cellules pigmentaires cutanées, chez la grenouille, mais qu'ils coexistent, en particulier, avec les xanthophores et avec les guanophores.

De plus, sur le point de mourir, une grenouille, normale ou hypophysectomisée, quelles que soient les conditions extérieures, présente, presque toujours, un « épanouissement » de ses mélanophores cutanés, pouvant atteindre le stade 5. Ce phénomène se produit environ une demi-heure avant le décès, et il sera donc prudent de rejeter tout animal qui ne présente pas une activité normale dans le « ranarium ».

Il nous est arrivé, une fois, de trouver, dans un lot de grenouilles qu'on nous apportait, une *Rana Esculenta* dont les mélanophores cutanés étaient aux stades 1 et 2. Ayant voulu pratiquer une hypophysectomie, nous avons trouvé une hypophyse en grande partie détruite, mais nous n'avons pas pu pratiquer d'examen histologique. Déjà, Bayer avait cité ce fait. Peut-être est-il dû à une destruction parasitaire de la glande pituitaire, et nous rapporterons que, souvent, nous avons trouvé dans la cavité buccale de nos animaux, des parasites du type trématode.

## Expérimentation.

Grâce à cette technique d'hypophysectomie, il nous est facile de nous procurer, en quantité suffisante, le matériel animal indispensable : d'une part, grenouilles normales; grenouilles hypophysectomisées, d'autre part.

Nous pouvons classer nos expériences sous plusieurs rubriques, mais, pour toutes, nous avons suivi le même manuel opératoire, en y apportant les variantes nécessitées par le but à atteindre.

Nous rappellerons, tout d'abord, que nous avons utilisé l'index mélanophorique d'Hogben et Slome, décrit par Bentéjac, dans sa thèse, comme test d'une bonne hypophysectomie. Tous nos animaux opérés présentaient des mélanophores au stade 1, sans exception, quelles que soient les conditions extérieures : animal placé sur fond blanc, sur fond noir ou à l'obscurité. Nous n'oublierons pas que la couleur du fond n'a d'importance que par la quantité de lumière qu'elle réfléchit, comme l'a montré Stutinsky. On comprend alors aisément pourquoi un fond blanc s'avère plus « actif » qu'un fond noir sur les mélanophores cutanés.

Pour chaque expérience, nous répartissons nos animaux en trois lots : nous déposons le premier sur fond blanc; le second, sur fond noir, et nous plaçons le troisième à la chambre noire. Nous laissons alors chaque lot trois jours pleins dans ces conditions.

Si nous avons recours à une injection, nous la pratiquons directement, au niveau du sac lymphatique dorsal, avec une aiguille très fine et en ayant soin de masser légèrement le lieu de la piqûre, pour éviter tout reflux du liquide. Certains auteurs et, en particulier Moretti, font l'injection à travers les muscles de la cuisse : l'aiguille remonte au travers des muscles, passe au-dessous de la peau, entre la face dorsale de la cuisse, et la partie postérieure de la région dorsale du tronc et pénètre ainsi, sans réapparaître, dans le sac lymphatique dorsal. Cette complication technique nous a toujours paru inutile.

Chaque injection a porté, selon les cas, sur 2 unités 5 de Posthypophyse Choay, sur 1/2 $cm^3$ d'Anthypophyse Choay ou sur 1/2 $cm^3$ de sérum physiologique salé.

Nous sacrifions l'animal une heure après l'injection.

Alors, pour éviter le plus possible tout phénomène surajouté, nous plongeons la tête de la grenouille vivante dans le fixateur de Duboscq-Brasil, jusqu'à ce que mort s'ensuive. Nous pratiquons ensuite, vivement, l'énucléation et nous portons les yeux dans de petits flacons remplis de liquide de Duboscq-Brasil, où nous les laissons deux jours, dans les mêmes conditions que l'animal d'expérience, c'est-à-dire sur fond blanc, sur fond noir ou à l'obscurité.

Pour les grenouilles obscurées, l'énucléation se pratique en chambre noire, avec un très faible éclairage rouge.

L'inclusion se fera à la celloïdine, et les coupes, exécutées horizontalement, selon l'axe optique de l'œil, seront colorées à l'hématéine-éosine et montées. Pour être sûr d'examiner des portions correspondantes de rétine, nous gardons seulement celles qui passent par le nerf optique et nous prenons en considération les seules régions voisines du pôle postérieur de l'œil.

Il est bon, toutefois, de confirmer les lectures dans cette région par un rapide coup d'œil sur le reste de la rétine. En effet, d'après Fick, cité par Rochon-Duvigneaud, la rétraction du pigment n'est pas la même dans toute l'étendue de la rétine. Au fond de l'œil, il peut rester en extension chez les grenouilles soumises à l'obscurité.

Nous pouvons résumer nos expériences dans le tableau ci-contre, où les numéros d'ordre correspondent aux numéros des planches de microphotographies :

# LEGENDES DES PLANCHES

## PLANCHE I

Fig. 1. — Rétine de grenouille normale, sur fond blanc.
Fig. 2. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond blanc.
Fig. 3. — Rétine de grenouille normale, sur fond blanc, après injection d'anthypophyse.
Fig. 4. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond blanc, après injection d'anthypophyse.
Fig. 5. — Rétine de grenouille normale, sur fond blanc, après injection de posthypophyse.
Fig. 6. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond blanc, après injection de posthypophyse.
Fig. 7. — Rétine de grenouille normale, sur fond blanc, après injection de sérum physiologique.
Fig. 8. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond blanc, après injection de sérum physiologique.

## PLANCHE II

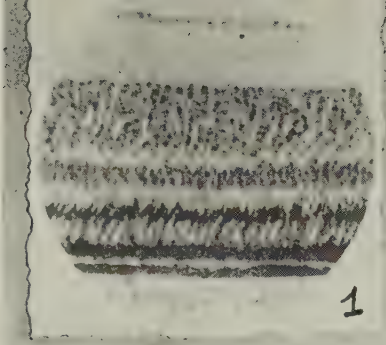
Fig. 9. — Rétine de grenouille normale, sur fond noir.
Fig. 10. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond noir.
Fig. 11. — Rétine de grenouille normale, sur fond noir, après injection d'anthypophyse.
Fig. 12. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond noir, après injection d'anthypophyse.
Fig. 13. — Rétine de grenouille normale, sur fond noir, après injection de posthypophyse.
Fig. 14. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond noir, après injection de posthypophyse.
Fig. 15. — Rétine de grenouille normale, sur fond noir, après injection de sérum physiologique.
Fig. 16. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, sur fond noir, après injection de sérum physiologique.

## PLANCHE III

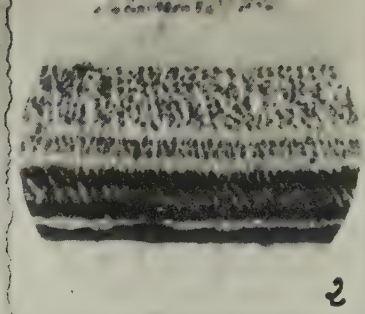
Fig. 17. — Rétine de grenouille normale, obscurée.
Fig. 18. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, obscurée.
Fig. 19. — Rétine de grenouille normale, obscurée, après injection d'anthypophyse.
Fig. 20. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, obscurée, après injection d'anthypophyse.
Fig. 21. — Rétine de grenouille normale, obscurée, après injection de posthypophyse.
Fig. 22. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, obscurée, après injection de posthypophyse.
Fig. 23. — Rétine de grenouille normale, obscurée, après injection de sérum physiologique.
Fig. 24. — Rétine de grenouille hypophysectomisée, obscurée, après injection de sérum physiologique.

Erratum. — La microphotographie 13 correspond à « figure 17 » de la légende et au n° 17 du tableau récapitulatif.

La microphotographie 17 correspond à « figure 13 » de la légende et au n° 13 du tableau récapitulatif.

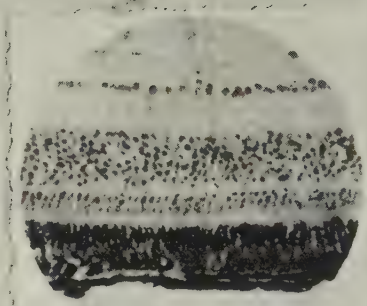


1

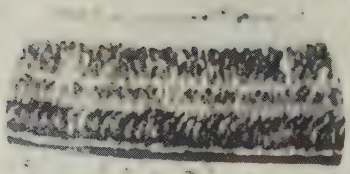


2

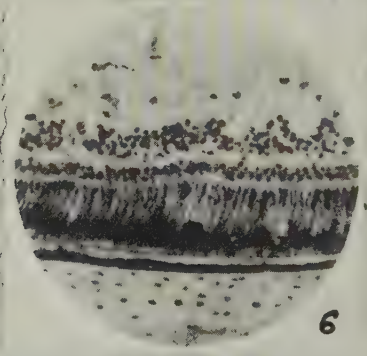
3



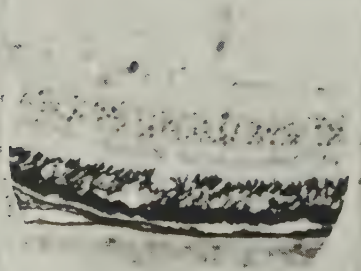
4



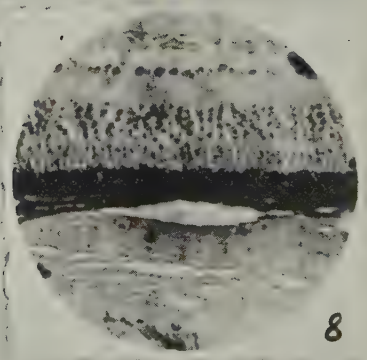
5



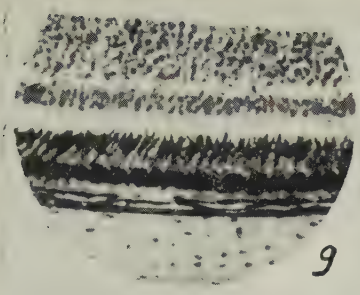
6



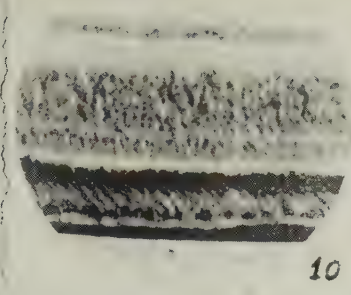
7



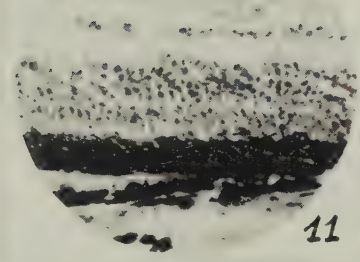
8



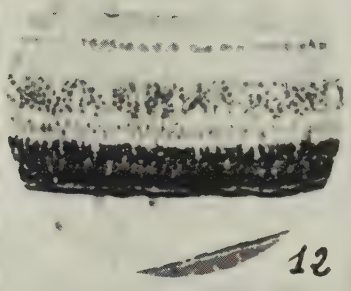
9



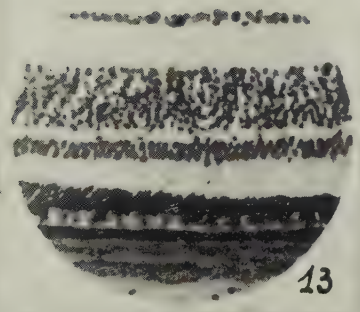
10



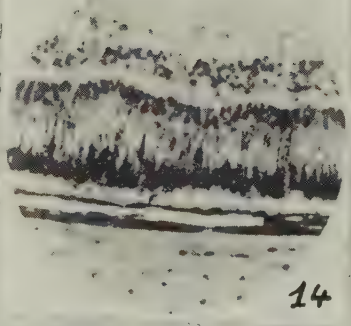
11



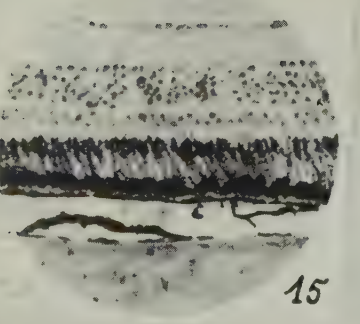
12



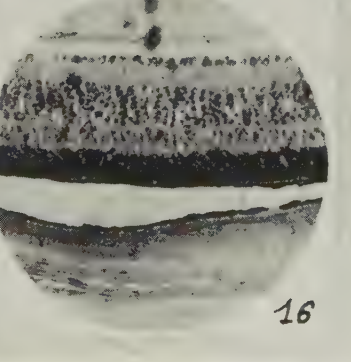
13



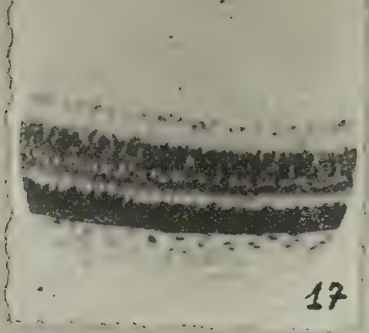
14

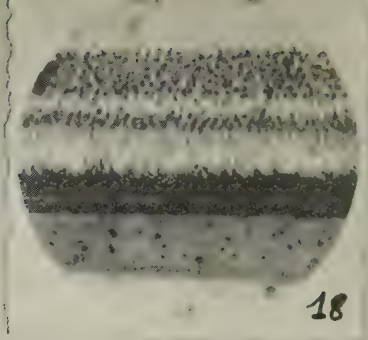


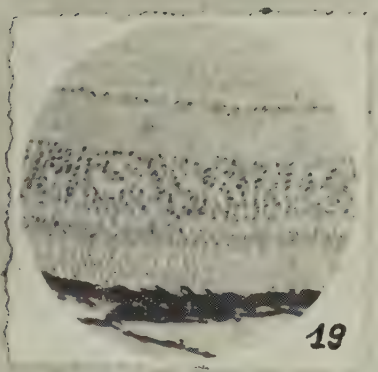
15

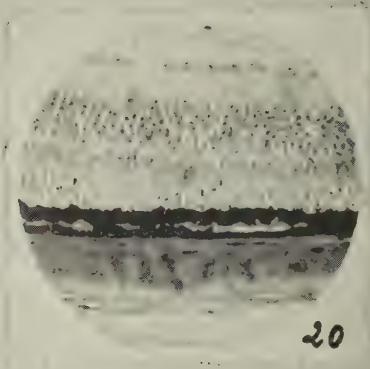


16


17

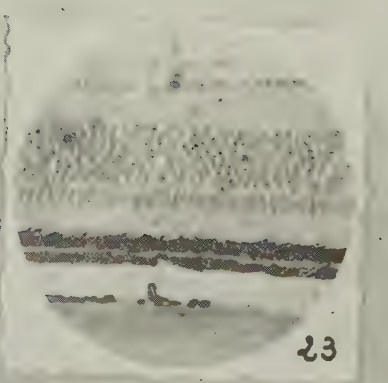

18


19


20

21

22


23

24

| N°° | Grenouille | Milieu | Injection | Densité des franges | Pigment rétinien |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | normale | fond blanc | | moyenne | expansion moyenne |
| 2 | hypophysectomisée | fond blanc | | moyenne | expansion complète |
| 3 | normale | fond blanc | anthypophyse | moyenne | expansion complète |
| 4 | hypophysectomisée | fond blanc | anthypophyse | moyenne | expansion complète |
| 5 | normale | fond blanc | posthypophyse | forte | expansion complète |
| 6 | hypophysectomisée | fond blanc | posthypophyse | faible | expansion complète |
| 7 | normale | fond blanc | sérum physiologique | faible | expansion complète |
| 8 | hypophysectomisée | fond blanc | sérum physiologique | forte | expansion complète |
| 9 | normale | fond noir | | moyenne | expansion moyenne |
| 10 | hypophysectomisée | fond noir | | forte | expansion complète |
| 11 | normale | fond noir | anthypophyse | moyenne | expansion complète |
| 12 | hypophysectomisée | fond noir | anthypophyse | forte | expansion complète |
| 13 | normale | fond noir | posthypophyse | moyenne | expansion complète |
| 14 | hypophysectomisée | fond noir | posthypophyse | faible avec franges | expansion complète |
| 15 | normale | fond noir | sérum physiologique | faible | expansion complète |
| 16 | hypophysectomisée | fond noir | sérum physiologique | forte | expansion complète |
| 17 | normale | obscurité | | forte | rétraction complète |
| 18 | hypophysectomisée | obscurité | | prolongements frangeux | rétraction à peu près complète |
| 19 | normale | obscurité | anthypophyse | nulle | rétraction complète |
| 20 | hypophysectomisée | obscurité | anthypophyse | nulle | rétraction complète |
| 21 | normale | obscurité | posthypophyse | prolongements frangeux | rétraction complète |
| 22 | hypophysectomisée | obscurité | posthypophyse | forte avec prolongements frangeux | rétraction moyenne |
| 23 | normale | obscurité | sérum physiologique | nulle | rétraction complète |
| 24 | hypophysectomisée | obscurité | sérum physiologique | moyenne avec franges | rétraction moyenne |

*N. B.* — Nous avons utilisé pour nos expériences l'anthypophyse et la posthypophyse Choay.

La posthypophyse contient, outre les hormones posthypophysaires, l'intermédine (Zondek) sécrétée par le lobe intermédiaire.

## CHAPITRE V

## DISCUSSION

Précédemment, au cours de l'historique, nous avons exposé les résultats de nos devanciers, puis nous avons cité les nôtres, au chapitre de nos expériences personnelles, sans interpréter les faits, pourtant complexes, et parfois discordants. Par une discussion serrée, nous tâcherons d'apporter un peu de lumière dans le débat.

### Discussion des résultats antérieurs.

Sverdlick mis à part, les différents auteurs s'accordent à reconnaître que l'hypophysectomie, chez les Anoures, ne modifie pas les réponses de l'épithélium pigmentaire rétinien, à la lumière ou à l'obscurité. Pour Sverdlick, après l'extirpation de l'hypophyse chez le crapaud, la lumière contracte modérément le pigment rétinien, qui est, par contre, en complète contraction à l'obscurité. Mais, puisque la contraction peut être totale chez des animaux normaux, placés à l'obscurité, il est difficile d'admettre ses conclusions. En outre, il est reconnu que des animaux hypophysectomisés, placés à la lumière, ont des réactions pigmentaires rétiniennes semblables à celles d'animaux normaux. Cette conclusion est fortifiée par les expériences de Detwiler sur les grenouilles et sur les salamandres.

Si l'hypophysectomie n'a pas d'effet sur les réponses de l'épithélium pigmentaire, il est difficile de comprendre pour-

quoi les injections d'extraits de lobe postérieur, contenant l'hormone mélanotrope, produiraient des réponses si frappantes, pour ne pas parler des résultats diamétralement opposés qu'ont obtenus les différents chercheurs.

Jores et Caesar, d'une part; d'autre part, Drouet et Florentin, estiment que les extraits posthypophysaires facilitent l'adaptation à l'obscurité, dans le noir, alors que Matuo et Dubois-Poulsen annoncent que l'hormone du lobe postérieur provoque l'expansion du pigment à l'obscurité. Il est difficile d'admettre que la même hormone agisse, avec certains auteurs, dans un sens, et d'une façon diamétralement opposée avec les autres. Toutefois, avant de conclure, il faudrait savoir si les conditions d'expériences ont été identiques, car il n'est pas exclu que l'hormone posthypophysaire puisse donner des réactions paradoxales, tout comme l'adrénaline, par exemple, selon que l'on s'éloigne ou non de la dose physiologique. L'intermédine pourrait être alors une substance amphotrope (Daniélopolu).

Leur assertion, d'après laquelle elle provoque l'expansion à la lumière, semble peu digne de foi puisque la lumière, normalement, étale les franges pigmentaires, qu'il y ait ou non hypophysectomie.

Plus vraisemblables paraissent les résultats de Shima et de Nover : l'injection d'extraits posthypophysaires n'altère en rien les réponses pigmentaires, soit à la lumière, soit à l'obscurité. Les effets que Sverdlick attribue à l'injection d'intermédine, chez les crapauds hypophysectomisés, ne semblent pas justifiés, puisque la contraction complète, à l'obscurité, et l'expansion complète, à la lumière sont des réactions absolument normales. Il apparaît donc que la diversité des résultats de ces recherches doit être attribuée à quelque facteur différent de l'hormone elle-même. Puisque cette substance ne contrôle pas, d'une façon évidente, la migration pigmentaire chez les animaux normaux, on est porté à regarder avec beaucoup de méfiance les résultats frappants des injections. L'expansion à l'obscurité, après injection, peut

être facilement expliquée par la réaction déclenchée par l'excitation seule. Puisque cette réaction peut se produire aussi bien avec des animaux hypophysectomisés qu'avec des grenouilles normales, on doit chercher le mécanisme en dehors de la sphère d'influence de la posthypophyse, peut-être du côté du pH, comme le prétend von Studnitz (1940). Bentéjac avait déjà signalé, dans sa thèse, que, sur la peau isolée de grenouille, dès que les solutions deviennent acides, l'expansion des mélanophores se produit même en l'absence du principe spécifique.

### Discussion des résultats de nos expériences.

En étudiant le tableau récapitulatif de nos expériences, on constate qu'une grenouille normale, placée sur fond blanc ou sur fond noir, présente des franges pigmentaires rétiniennes en expansion moyenne. Par contre, l'hypophysectomie, dans les mêmes conditions d'éclairement, provoque une expansion totale du pigment. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Detwiler, qui n'accorde à l'hypophysectomie aucun rôle sur la migration pigmentaire, mais ils viendraient à l'appui de la thèse de Drouet et Florentin. En effet, l'extirpation de l'hypophyse supprimerait la sécrétion de l'intermédine et, par contre-coup, son effet inhibiteur.

A l'obscurité, la contraction est complète chez la grenouille normale alors que, chez la grenouille hypophysectomisée, la rétraction est à peu près totale. Ces faits corroborent les affirmations de Sverdlick et expliquent les résultats obtenus par Drouet et Florentin avec des injections d'extraits. L'intermédine, à l'obscurité, provoquerait donc une rétraction du pigment.

Une grenouille normale ou hypophysectomisée, placée sur fond blanc ou sur fond noir, ayant reçu une injection d'anthypophyse, présente une migration pigmentaire du type expansion totale, alors qu'à l'obscurité chez des animaux semblables, la rétraction est complète. On peut penser que

les extraits anthypophysaires ont une action inhibitrice sur la migration pigmentaire à l'obscurité.

Les injections d'extraits posthypophysaires provoquent toujours une rétraction, chez les animaux normaux ou hypophysectomisés, obscurés, alors que les sujets exposés sur un fond blanc ou sur un fond noir présentent une expansion de l'épithélium pigmentaire. Les différences de degré sont dues à l'action propre de l'hypophyse de l'animal d'expérience, qui ajoute ses effets à ceux de l'hormone injectée. Nous aurions, ici encore, confirmation des expériences de Sverdlick.

Avec les injections de sérum physiologique, que les grenouilles soient normales ou hypophysectomisées, les réactions pigmentaires sont parallèles : sur fond blanc et sur fond noir, l'expansion est complète; par contre, à l'obscurité, la rétraction est constante. Nous ne pouvons plus faire intervenir la sécrétion hypophysaire pour expliquer ces phénomènes, et nous devons envisager la question sous un autre angle.

Qu'il s'agisse de sujets normaux ou privés de leur hypophyse, n'ayant pas reçu d'injection ou ayant reçu une injection quelconque (anthypophyse, posthypophyse, sérum physiologique), la migration du pigment se fait dans le sens de l'expansion, si les animaux sont exposés à la lumière, sur fond blanc ou sur fond noir, et dans le sens de la rétraction, quand les grenouilles sont maintenues à l'obscurité. L'intervention de l'hypophyse dans la régulation de la migration pigmentaire rétinienne est inutile et fausse, du moins à la lumière de nos expériences. Les différences d'intensité du phénomène photomécanique peuvent s'expliquer par des variations individuelles, alors que la densité des franges pigmentaires est, sans doute, un artefact dû à l'épaisseur plus ou moins grande de la coupe, dont l'incidence, de plus, n'est pas toujours la même.

Ainsi, par une voie détournée, nous arrivons à la conclusion de Detwiler, que l'hypophyse n'est pas le centre régulateur des migrations pigmentaires rétiniennes.

Le facteur déterminant de la physiologie de l'épithélium pigmentaire rétinien reste à découvrir. Relève-t-il des sécrétions endocrines ou du système nerveux ? Est-il dû à une toute autre cause ? On n'est pas encore fixé, mais déjà Fick signalait le rôle de l'intensité de la respiration sur l'état des mélanophores cutanés.

Par contre, nous signalerons que, parallèlement, nous avons, d'une façon systématique, examiné l'état d'expansion ou de rétraction des mélanophores cutanés chez tous nos animaux d'expériences et nous avons noté que :

1° les grenouilles normales, sans injection, ou après injection d'anthypophyse, de posthypophyse ou de sérum physiologique ont toutes, en plus ou moins grande quantité, des mélanophores cutanés au stade 5;

2° les grenouilles hypophysectomisées, avec ou sans injection de sérum physiologique, ont, toutes, leurs mélanophores cutanés au stade 1;

3° les grenouilles hypophysectomisées, après injection d'anthypophyse ou de posthypophyse, ont toutes, en plus ou moins grande quantité, des mélanophores cutanés au stade 5.

Donc, du côté de la peau, l'hypophysectomie produit toujours une rétraction et l'injection d'extraits anthypophysaires ou posthypophysaires une expansion des mélanophores L'hypophyse semble être le centre régulateur des mouvements de migration des pigments cutanés chez la grenouille.

## CONCLUSIONS

I. — La disposition des lobes latéraux, sous l'infundibulum, chez *Rana Esculenta*, voue à l'échec toute tentative d'hypophysectomie complète. Seule est possible l'extirpation du lobe principal et du lobe intermédiaire, sous certaines réserves.

II. — L'hypophysectomie subtotale (lobe principal et lobe intermédiaire) ne modifie pas les réactions de l'épithélium pigmentaire rétinien, chez *Rana Esculenta*, adulte, exposée à la lumière, sur fond blanc ou sur fond noir, ou placée à l'obscurité.

III. — Les réactions produites au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien, chez *Rana Esculenta*, par les injections d'extraits anthypophysaires, post-hypophysaires ou par les injections de sérum physiologique, sont superposables. Aucun de ces produits n'a d'action spécifique.

IV. — L'hypophyse n'est pas le centre régulateur de la migration du pigment rétinien chez *Rana Esculenta*.

V. — La lumière provoque, chez *Rana Esculenta*, exposée sur fond blanc ou sur fond noir, une migration du pigment rétinien, dans le sens de l'expansion.

VI. — Chez *Rana Esculenta*, l'obscurité détermine la rétraction des franges de l'épithélium pigmentaire.

VII. — Le centre régulateur de ces phénomènes photomécaniques de migration du pigment rétinien est inconnu chez *Rana Esculenta*.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai mes enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer :

*Le Président,*

J. BEAUVIEUX.

Vu : *Le Doyen,*

R. DUPÉRIÉ.

Bordeaux, le 19 novembre 1946.

Vu et permis d'imprimer :

*Le Recteur de l'Académie,*

A. MARCHAUD.

## BIBLIOGRAPHIE

Les références dont les noms d'auteurs sont précédés d'un astérisque (*) contiennent de nombreuses indications bibliographiques.


*Bacq (Z. M.). — La pharmacologie du système nerveux autonome et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neuro-humorale. Assoc. des physiol., 1934.

*Barry (R.). — Les troubles de la pigmentation d'origine hypophysaire. Thèse Paris, 1938.

Basile (G.). — Sull'azione dell' ormone melanoforo in sogetti normali; ed in sogetti affetti da retinite pigmentosa. *Ann. di ottal. e clin. ocul.*, 67, p. 412-432, juin 1939.

*Baudot (J.). — Contribution à l'étude de l'hypophyse. Quelques points d'organisation, d'histogénèse et d'histologie. Thèse de Nancy, 1922.

*Beauvallet (M.). — L'excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de poissons. Thèse Sciences, Paris, 1935.

*Beer (de). — The comparative anatomy, histology and development of the pituitary body, Londres, 1926.

*Benoit (J.). — Facteurs externes et internes de l'activité sexuelle. — II. Etude du mécanisme de la stimulation par la lumière de l'activité testiculaire chez le canard domestique. Rôle de l'hypophyse. *Bull. biol. France-Belgique*, 71, p. 393, 1937.

*Bentéjac (J.-Y.). — Le test des mélanophores chez la grenouille. Thèse Bordeaux, 1938.

Berblinger (W.). — *Hab. d. inn. Sekret B. I.*, p. 948, 1932 (cite Roth).

Biedermann (W.). — *Arch. ges. Physiol.*, 51, p. 455, 1892.

Broustet (P.). — Réflexions sur la pathologie de l'hypophyse antérieure. *Europe médicale*, avril-mai 1938.

Broustet (P.) et Saric (R.). — Comment arriver au diagnostic de l'insuffisance fonctionnelle du lobe antérieur de l'hypophyse. *Gaz. méd. franç.*, 15 oct. 1936.

*Carnot (P.). — Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. Thèse sciences, Paris, 1896.

Cambar (R.). — L'ablation de l'hypophyse chez la grenouille; technique; intérêt biologique. Séance inaugurale, Soc. Linnéenne, Bordeaux, janv. 1944.

Charles. — Métabolic changes associated with pigmentary effector activity and pituitary removal. I and II. *Proc. Roy. Soc.*, B. 107.

Choay (A.). — Les hormones posthypophysaires. Cours-conférence du Centre de perfectionnement technique, 1941-1942.

Clark (W. E.), Mac Keown (T.) et Zuckerman (S.). — Visual pathways concerned in gonodal stimulation in ferrets. *Proc. Roy. Soc.*, London, S. B. 126, p. 449-468, 3 févr. 1939.

*Collin (R.). — La neurocrinie hypophysaire. Etude histophysiologique du complexe tubéro-infundibulo-pituitaire. *Arch. morph. gén. et exp.*, fasc. 28, 1928.

* — L'hypophyse. G. Thomas, édit., Nancy, 1933.

* — L'hypophyse (2e série). G. Thomas, édit., Nancy, 1937.

— Les hormones hypophysaires neurotropes. Régulations hormonales, Paris, 1937.

Collin (R.). et Drouet (P.-L.). — Extraits posthypophysaires et effets mélanophoriques et érythrophoriques chez le vairon. *Mém. de la Soc. de biol.*, p. 1215, 1933.

Colucci. — Altérations dans la rétine de la grenouille par suite de la section du nerf optique. Contribution à l'histologie normale et pathologique de la rétine. *Arch. ital. de biol.*, t. 17, 1892.

*David (I. N.). — Ipofiza si vecinàtatea ci. Thèse Jassy, 1932.

Desaux (A.), Yvrard (H.) et Mlle Asselin. — Recherches du principe mélanocyto-dilatateur au cours de quelques hyperchromies. *Ann. derm. syph.*, nov.-déc. 1945, p. 328.

*Detwiler (S. R.). — Retinal pigment responses following hypophysectomy in amphibia. *J. Comp. neur.*, vol. 82, n° 2, avril 1945, p. 145-156.

*Dragomir (A.). — Modifications expérimentales de l'hypophyse. Thèse Jassy, 1932.

*Dreyfus. — Recherches expérimentales sur le mode d'action de quelques hormones dans la pigmentation. Thèse Paris, 1937.

Drouet (P.-L.) et Florentin (P.). — Contribution à l'étude de la physiologie rétinienne. Rétine et hormones posthypophysaires. *Rev. méd. de Nancy*, vol. 65, p. 678-689, n° 15, 1er août 1937.

Dubois-Poulsen (A.). — Action de l'extrait hypophysaire et de l'adrénaline sur les franges de l'épithélium pigmentaire de la rétine de la grenouille. *C. R. de la Soc. de biol.*, 125, n° 16, p. 248-249, 1937. *Bull. de la Soc. d'ophtalm. de Paris*, 49, p. 376-380, juill. 1937.

*Elias (H.). — Zur vergleichenden Histologie und Entwicklungsgeschichte der Haut der Anuren. Unter besonderer Berucksichtigung der Chromatophoren und der larvalen Epidermis. *Z. mikrosk. anat. Forsch.*, 41, p. 359-416, 1937.

*Epée (P. L'). — La mélanose de Riehl. Thèse Bordeaux, 1946.

*Frank (S.). — Histofysiologiske undersgelser af Hypofyseforlappen. Thèse Copenhague, 1936.

Fridenberg (P.). — Endocrine hormones and vitamins in relation to eye. *M. Rec.*, 150, p. 160-162, 6 sept. 1939.

*Fromaget (C.). — Contribution à l'étude de l'histologie de la rétine. Thèse Bordeaux, 1892.

*Fuchs (R. F.). — Der Farbenwechsel und die chromatische Hautfunktion der Tiere. *Hdb. der vergl. Physiol.*, III, 2e partie, Jena, 1914.

*Gaupp (*E.*), *in* Ecker et Wiedersheim. — Anatomie des Frosches. Braunschweig, 1896, 1904.

Geiringer (M.). — Les relations entre le pédoncule optique et l'hypophyse en rapport avec le changement de couleur du tétard. *Anat. Anz.*, 86, p. 202-207, 1938. *Arch. d'ophtal.*, t. III, n° 11, p. 1028, 1939-1940.

*Gentes. — Recherches sur l'hypophyse et le sac vasculaire des vertébrés. Soc. Sc. Arcachon, 1907.

*Giersberg (H.). — Physiologie des Farbwechsels bei Tieren. *Zool. Anz.*, suppl. band 7, 1934.

Gramont (A. de). — Problèmes de la vision. E. Flammarion, édit., Paris, 1939.

Hasama (B. I.). — L'action biologique des U.-V. et des I.-R. sur l'électrosurrénalogramme et sur la migration du pigment rétinien. *E. ges. exp. Med.*, 108, p. 11-21.

Hasama (B. I.) et Shima (I.). — Ueber den Einfluss einiger Hormone auf die Verschiebung der Pigmente in der Netzhaut beim Frosch. *Jap. J. M. Sc.*, IV, Pharm. 9, p. 200-201, déc. 1936.

*Hogben (L.). — The pigmentary effector system. Oliver and Boyd, édit., Londres, 1924.

Hogben (L.), Charles (E.) et Slome (D.). — Studies on the pituitary. VIII, *J. Exp. Biol.*

*Hogben (L.) et Winton. — The mechanism of amphibian colour response. XIth Internat. Physiol. Congress, 1923. *Brit. J. Exp. Biol.*, I, p. 249, 1924.

Jarkowska (E. A.). — Sur la question de pathogénie de l'œdème de la grenouille après hypophysectomie. *Journ. méd. Acad. Ukraine*, 4, p. 291, 1932.

Jeandelize (P.) et Drouet (P.-L.). — L'œil et l'hypophyse. Tr. internat. opht. Cong., 1937, 3, p. 227-400, 1938.

Jores (A.). — Hormone mélanophore et adaptation à l'obscurité. *Klin. Wschr.*, 42, p. 1075, 19 oct. 1940.

*Kirkman (H.). — A cytological study of the anterior hypophysis of the guinea pig and a statistical analysis of its cell types. *Amer. J. Anat.*, 61, p. 233, 1937.

*Koenigs (Mlle). — Etude de l'excitabilité des nerfs vaso-moteurs et pigmento-moteurs. Thèse sciences, Paris, 1915.

Kyo (S.). — Etude pharmacologique de la migration du pigment rétinien chez la grenouille. Comm. I : De l'influence de différentes toxines nerveuses sur la migration du pigment rétinien de la grenouille. *J. méd. Coll. Kaijo*, 7, p. 304-345, 1937.

— On the melanophore expanding substance in pregnant urine. *J. chosen med. Assoc.*, 28, n° 1, 1938.

Lagrange (F.) et Valude (E.). — Encyclopédie française d'ophtalmologie. O. Doin, édit., Paris.

Landgrebe (F. W.) et Samson). — Le test de grossesse d'Hogben avec des indications pour l'élevage du Xenopus Laevis. *J. of Obst. and Gyn.*, 51, n° 2, p. 133-139, avril 1044.

*Landgrebe (F. W.) et Waring (H.). — L'hormone du lobe intermédiaire de l'hypophyse. *Bull. of the Assoc. for study int. secretions*, 28, n° 2, p. 31-62, févr. 1941.

Langeron (L.). — Précis d'endocrinologie clinique. G. Doin, édit., Paris, 1944.

*Langley (J. N.). — Le système nerveux autonome. Traduction M. Tiffeneau, Vigot, édit., Paris, 1923.

*Lucien (M.), Parisot (J.) et Richard (G.). — L'hypophyse. Doin, édit., Paris, 1934.

*Magitot (A.). — Physiologie oculaire clinique. Masson et Cie, édit., Paris, 1946.

Matuo (K.). — Ueber die Pigmentwanderung der Pigmentzellen der Froschnetzhaut. Ueber die Wirkung des Hinterlappenhormons der Hypophyse auf die Pigmentwanderung der Netz-

hautpigmentzellen des Frosches. *Okyama-Igakkai-Zasshi*, 47, p. 2387-2391, 1935.

*Millot (J.). — Le pigment purique chez les Vertébrés inférieurs. *Bull. biol. France et Belgique*, 57, p. 261, 1923.

*Minkiewicz (R.). — Rôle des facteurs optiques dans les changements de livrée chez les grenouilles adultes. *Acta. Biol. Experim. Varsovie*, 8, p. 102, 1933.

Moehlig (R. C.) et Pino (R. H.). — Retinitis pigmentosa, etiologic and clinical implications based on 21 cases. *Arch. Oph.*, 23, p. 1257-1273, juin 1940.

*Murisier (P.). — Le pigment mélanique de la truite. *Rev. suisse de zool.*, 28, 1920.

Mutch (J. R.) et Mackay (D.). — The detection and significance of melanophore expanding substance in urine and blood with special reference to retinitis pigmentosa. *Brit. J. Ophtal.*, 27, n° 10, p. 434-449, oct. 1943.

Okamoto (T.). — Ueber den Einfluss von Hypophysenhormonen auf die retinale Pigmentverschiebung beim .Frosch. *Jap. J. M. Sc.*, IV, Pharmacol. II, p. 67-78, mars 1938.

— Weitere Untersuchungen über die Frage, ob die Extirpation der Hypophyse beim Frosch auf die retinal Pigmentwanderung irgendeinen Einfluss ausübt. *Z. exper. Med.*, 102, p. 469, 1938.

Oldham (F. K.), Calloway (N. O.) et Geiling (E. M. K.). — The melanophore hormon. *Ergebn. d. Physiol.* 44, p. 557, 1941.

Parker (G.). — The skin and the eyes as recept organs in the reactions of frogs to light. *Amer. Journ. of Physiol.*, 10, 1904.

*Parker (G. H.). — Humoral agents in nervous activity. Cambridge, 1932.

*Penau (H.), Blanchard (L.) et Simonnet (H.). — L'hypophyse. Presses universitaires, édit., Paris, 1929.

*Popescu (D. D.). — Actions de l'hypophyse. Revue générale de la littérature avec une étude originale sur l'action mélanophorique. Thèse Jassy, 1934.

*Prat (de). — Etude critique du test préhypophysaire d'Aron. Thèse Paris, 1937.

Renard (G.). — Les aspects pathologiques du fond de l'œil dans les affections de la rétine. Masson, édit., Paris, 1946.

Rivoire (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, édit., Paris, 1932.

Rivoire (R.). — Les acquisitions nouvelles de l'endocrinologie. Masson, édit., Paris, 1937.

*Rochon-Duvigneaud (A.). — Les yeux et la vision des vertébrés. Masson, édit., Paris, 1943.

Rothan. — *Mbl. Augenheilk.*, 69, p. 258, 1922.

*Rynberk (G. van). — Ueber den durch Chromatophorenbedingten Farbwechsel der Tiere. *Ergeb. Physiol.*, 5, p. 347, 1906.

Scardaccione (M.). — Ricerche sull'azione dell'ormone melanoforo (intermedina) sul tempo d'adattamento all'oscurita e sulla soglio di eccibilita luminosa nell'individuo normale e nella retinite pigmentosa. *Boll. ocul.*, 17, p. 755, 1938.

*Scharrer (E.) et Scharrer (B.). — Ueber Drüsen-Nervenzellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellosen und Wirbeltieren. *Biol. Reviews*, 12, p. 185, 1937.

Schupfer (F.). — Retinosi pigmentosa monolaterale e lesioni d'encefalipofisarie. *Tr. internat. opht. Congr.*, 1937 (Endocrinologie et œil), 4, p. 39-47, 1938.

Servantie (L.), Cambar (R.), Moretti (G. F.) et Bonnal (R.). — Technique d'hypophysectomie chez la grenouille. Mise en application du test des mélanophores. Causes d'erreur. Intérêt. *Presse médicale* (à paraître).

Sézary (A.). — Les mélanodermies d'origine endocrinienne. *Journ. méd. franç.*, nov. 1921.

Shima (I.). — Ueber den Einfluss von verschiedenen Hormonen auf die retinale Pigment verschiebung nach Ausschaltung der Nebennierenfunktion. *Arch. internat. de pharmacodyn. et de thérap.*, 62, p. 168-174, 30 juin 1939.

Smith (P. E.). — *Anat. rec.*, II, p. 57, 1916.

— Note on the pressor and melanophore principles. *Anat. Rec.*, 27, 1924.

*Soyer. — Etudes sur l'hypophyse. *Arch. d'anat. microsc.*, 14, p. 145, 1912-1913.

*Stehle (R. L.). — The chemistry of the hormons of the posterior lobe of the pituitary gland. *Ergeb. Vitamin und Hormonforsch*, I, p. 114, 1938.

*Stendell (W.). — Zur vergleichenden Anatomie und Histologie der Hypophyse cerebris. *Arch. Mikr. Anat.*, 82, 1913.

*Stutinsky (S.). — Contribution à la physiologie hypophysaire des Batraciens. Thèse Paris, 1939.

Swingle (W. W.). — The relation of the *pars intermedia* of the hypophysis to pigmentation changes in anuran larvae. *Journ. Exp. Zool.*, 34, 1921.

Terrien (F.). — Troubles visuels et altérations de l'hypophyse. *Clinique et Laboratoire*, n° 1, p. 1, 20 janv. 1939.

**Traité d'ophtalmologie*. Masson, édit., Paris, 1939.

*Trendelenburg (P.). — Die Hormone. 2 vol., Springer, édit., Berlin, 1929 et 1934.

*Verne (J.). — Les pigments dans l'organisme animal. Doin, édit., Paris, 1926.

* — Hypophyse et pigmentation : l'hormone mélanotrope. Régulations hormonales, Baillière, édit., Paris, 1937.

— Hormones et homochromie. *Presse médicale*, n° 48-49, 4, 7 juin 1941.

Verrier (M.-L.). — Les yeux et la vision. Alcan, édit., Paris, 1938.

— Biologie de la vision. Colin, édit., Paris, 1945.

Vilter (V.). — Pigmentation des Vertébrés. *C. R. de la Soc. de biol.*, 112, p. 1086 et 1482, 1933.

— Le mélanoblaste dendritique des Vertébrés et sa signification fonctionnelle. *Bull. de la Soc. derm. et de syph.*, 1935.

— Réglage sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique chez les Sélaciens. *C. R. de la Soc. de biol.*, 126, p. 794, 1937.

*Weiss. — Contribution à l'étude histologique de la glande pituitaire du cobaye à l'état normal au cours de la gestation et dans le *post partum*. Thèse Nancy, 1934.

Welsh (J. H.). — The action of eye-stalk extracts on retinal pigment migration in the crayfish *Cambarus Bartoni*. *Biol. Bull.*, 77, p. 119, 1939.

*Zahl (P. A.). — Cytologische Untersuchungen über die Hypophysis cerebri des weiblichen Frosches. *Z. f. mikros Anat. Forsch*, 42, p. 303, 1937.

Zondek et Ascheim. — Das Hormon des Hypophysensvorderlappens. *Klin. Wschr.*, 6, 1927.

Zondek et Koehler. — Relations du système hypophysaire aux yeux. *Dtsch. Med. Wschr.*, 2 déc. 1932.

Zondek (H.) et Wolfsohn (G.). — Retinitis pigmentosa und Hypophyse. *Schweiz. Med. Wschr.*, 70, p. 162-163, 24 févr. 1940.

*Zyman. — Contribution à l'étude des dysfonctionnements de l'hypophyse. Thèse Strasbourg, 1937.

Dépôt légal effectué en 1946 (4e trimestre).

24133. — Imprimeries Delmas, Bordeaux (31.0192). — 1946.